

Einleitung und Fragestellung

Infliximab (Zulassung in Deutschland : 1999) ist lange Zeit bei vielen Gastroenterologen auf Vorbehalte gestoßen wegen erheblicher Befürchtungen hinsichtlich Nebenwirkungen und Langzeitriskien. Ein realistisches Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil hat sich tatsächlich erst in den letzten Jahren konturiert – also in der Post-Marketing-Phase des Medikamentes. Die Erkenntnisse zu dem Medikament sind inzwischen in zahlreichen Studien^{1,2} publiziert und die Therapie ist in Leitlinien^{3,4} integriert ; führt das zu einem verbreiteten Einsatz der TNF-alpha-Antikörper-Therapie (im Folgenden : TAKT) in gastroenterologischen Praxen ?

Methodik

- Fragebogen-Erhebung deutschlandweit im August 2007 unter in der Praxis niedergelassenen Gastroenterologen (soweit Mitglieder im Berufsverband bng)
- Versand eines speziell erstellten Fragebogens an 758 Gastroenterologen in 468 Praxen ; Rücklauf : 176 Praxen entspr. 38 %
- Ziel : Informationen zur praktischen Anwendung von TNF-Antikörpern in der Praxis und zur Versorgungssituation
- Beschränkung auf Einsatz von Infliximab bei Morbus Crohn, da zum Erhebungszeitpunkt noch keine weiteren Zulassungen

Ergebnisse

Versorgungs-Realität der CED-Therapie 2007

- Nur 55 % aller befragten Praxen setzen überhaupt TNF-alpha-Antikörper in der CED-Therapie ein !

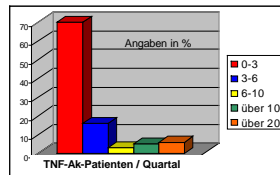


Abb. 1

- Die meisten Praxen (70 %) therapieren nur bis zu 3 Patienten pro Quartal (Abb.1). Praxen mit einer Fallzahl über 10 (5 %) oder gar über 20 (6 %) sind eine Ausnahme. Ganz vereinzelt Praxen erreichen Fallzahlen von mehr als 50 pro Quartal.
- 30 % der Praxen geben an, in absehbarer Zeit diese Therapie - die sie bisher nicht anbieten - in ihren Praxen einführen zu wollen. Erstaunlicherweise plant aber der überwiegende Teil der Praxen (70%) ohne bisherige TAKT-Erfahrung absehbar nicht, mit dieser Therapie zu beginnen.

Aspekte der praktischen Durchführung

- Die Ergebnisse der Umfrage zeigen, dass die erforderlichen Voruntersuchungen vor Start einer TAKT in der Regel durchgeführt werden (z.B. Röntgen Thorax in 95 %). Der Tuberkulin-Hauttest ist offenbar nach wie vor das Standard-Verfahren zum Tbc-Screening⁵. Im Einzelfall wird die prä-therapeutische Diagnostik deutlich gegenüber dem Standard ausgeweitet.
- Die Einstellung zu einer medikamentösen Prophylaxe von allergischen Reaktionen auf Infliximab ist diskrepant. Etwa die Hälfte der Praxen verzichtet ganz auf eine Prämedikation. In 30 % der Praxen wird standardmäßig ein Kortikoid vorinjiziert^{5,7}. Ein kleinerer Teil der Anwender injiziert zusätzlich Antihistaminika.

Spezielle Probleme der TNF-Antikörper-Therapie

Bei der Anwendung der TAKT mit Infliximab in der Praxis ergibt sich eine ganze Reihe von Problemen (Abb. 2).

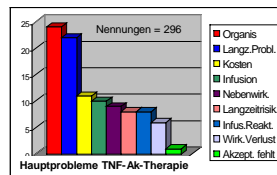


Abb. 2

Im Vordergrund steht der beträchtliche organisatorische Aufwand für das Screening vor Therapiebeginn, für Infusionen und Zusatzmaßnahmen sowie für die anschließende kurz- und langfristige Überwachung und Führung der Patienten.

Als weitere wesentliche Probleme wurden von den Anwendern benannt :

- Unklare Effektivität, Dauer, Begleitmedikation und Risiken einer Langzeittherapie einschliesslich Neoplasien (Lymphome !)
- Sonstige Nebenwirkungen, insbesondere Infektionen
- Hohe Kosten der Therapie
- Wirkungsverlust der Therapie über die Zeit

Eine mangelnde Akzeptanz der Therapie durch die Patienten stellt dagegen fast nie ein Problem dar !

Einschätzung der Wirksamkeit der TNF-AK-Therapie bei CED

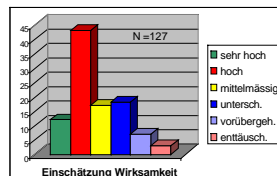


Abb. 3

Von den Anwendern der TAKT wird die langfristige Wirksamkeit überwiegend (56 %) als „sehr hoch“ und „hoch“ eingeschätzt (Abb. 3). Aber ein Teil der Praxen (27 %) berichtet über nicht nachhaltige oder gänzlich enttäuschende Ergebnisse.

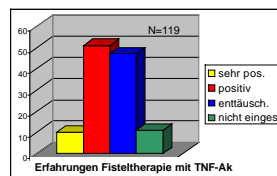


Abb. 4

Eine spezielle Indikation für die TAKT mit Infliximab stellt eine ansonsten therapieresistente anale Fistelerkrankung dar. Hier sind die Erfahrungen in den Praxen, die bei dieser Indikation TAKT eingesetzt haben, ausgesprochen inhomogen (positiv und sehr positiv : 57 % ; enttäuschend 43 %). (Abb. 4)

Praktische Aspekte in der Langzeittherapie

In der überwiegenden Zahl der Praxen (57 %) wird bei der Infusions-Therapie mit Infliximab ein standardisiertes Protokoll eingehalten mit Induktionstherapie und anschließender Erhaltungstherapie (Infusion alle 8 Wochen). Eine nicht viel geringere Zahl von Praxen therapiert jedoch die Patienten episodisch – am Krankheitsverlauf orientiert .

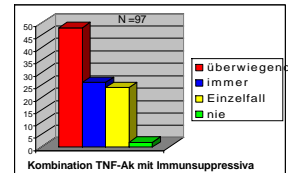


Abb. 5

Die Infliximab-Behandlung (Stand der Umfrage : 2007) wird immer (26%) oder überwiegend (48%) mit einer immunsuppressiven Standardtherapie (in der Regel Azathioprin) kombiniert (Abb. 5). Grundsätzlich verzichtet wird auf diese Kombination nur in ganz vereinzelt Praxen (2%).

Die Kombination mit Azathioprin wird ganz überwiegend (78%) auch über das erste Jahr der Behandlung mit TAKT hinaus beibehalten.

Zusammenfassung

■ Die TNF-alpha-Antikörper-Therapie (TAKT) ist nach den aktuellen Leitlinien Therapie der Wahl bei CED-Patienten mit chronisch-aktivem oder kompliziertem Verlauf, wenn Standard-Immunsuppressiva nicht wirken oder nicht eingesetzt werden können. Die Ergebnisse der Umfrage weisen aber darauf hin, dass eine flächendeckende Versorgung mit TAKT offenbar noch nicht besteht.

■ Die meisten gastroenterologischen Praxen setzen TAKT derzeit nur bei sehr wenigen CED-Patienten ein. Auf diese Weise können ausreichende praktische Erfahrungen mit dieser Therapie nicht gesammelt werden, die aber für einen effektiven und komplikationsarmen Einsatz Voraussetzung sind. Die Konzentration der TNF-Antikörper-Therapie auf CED-Schwerpunktpraxen könnte einen Lösungsweg darstellen.

■ Die Durchführung der TAKT in der Praxis bedingt einen erheblichen organisatorischen, personellen, räumlichen und zeitlichen Mehraufwand. Offenbar hält dieser zahlreiche Praxen von der Einführung dieser Therapie ab. Dies umso mehr, da der Mehraufwand keinerlei zusätzliche Vergütung erbringt (Grundpauschale Betreuung im EBM für CED- Patienten bei 2 Patientenkontakten im Quartal = 19 € !!).

■ Einem breiteren Einsatz steht auch entgegen, dass viele Fragestellungen zur TAKT nach wie vor nicht definitiv beantwortet sind. Hierzu zählen die Dauer des Einsatzes; Parameter für das Absetzen der Therapie; Kombination mit weiteren immunsuppressiven Substanzen (AZA, MTX : bis vor kurzem Standard, jetzt nicht mehr); sinnvolles Vorgehen bei Wirkungsverlust; langfristiges Neoplasie-Risiko.^{8,9,10}

Literatur :

- 1.Hanauer, S.B., Feagan, B.G. et al.: Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549
- 2.Sandborn, W.J., Rachmilewitz, D. et al.: Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis : the ACT 2 trial. *Gastroenterology* 2005;128:A-104
- 3.Stange, E.F., Schreiber, S. et al.: Diagnostik und Therapie des M. Crohn – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2003;41: 19-68
- 4.Travis, S.P., Stange, E.F. et al.: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : current management. *Gut* (Suppl 1) 2006; 55: I16-I35
- 5.Sandborn, W.J., Hanauer, S.B.: Infliximab in the treatment of Crohn's disease : a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962-2972
- 6.Gardam, M.A., Keystone, E.C. et al.: Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk : mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3: 148-155
- 7.Farrell, R., Alshahi, M. et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous hydrocortisone in reducing human anti-chimeric antibody following infliximab therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: A 618-619
- 8.Lichtenstein, G.R., Feagan, B.G. et al.: Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease : TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 621-630
- 9.Siegel, C.A., Hur, C. et al.: Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1017-1024
- 10.Jones, J.L., Loft, E.V., Limm, E.V.: Lymphoma risk in inflammatory bowel disease : is it the disease or the treatment ? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13: 1299-1307 116-135